

**Stipendienschwerpunkt:
Prozessintensivierung
von nachhaltigen biotechnologischen Verfahren
(Graduiertenschule ChemBioTech der DBU)**

Wiss. Koordinator: Prof. Dr. Andreas Liese, Institut für Technische Biokatalyse, TUHH
DBU-Koordinatorin: Dr. Hedda Schlegel-Starmann, DBU, Osnabrück

Inhaltsangabe:

1. Programmziel
2. Situationsanalyse
3. Umsetzung
 - 3.1. Instrumentarien der Graduiertenschule
 - 3.2. Management der Graduiertenschule
 - 3.3. Qualitätssicherung
 - 3.4. Inhaltliche thematische Schwerpunkte

1. Programmziel

Das Ziel der *Graduiertenschule ChemBioTech* der DBU ist die interdisziplinäre Kommunikation zu fördern und bereits frühzeitig Graduierten verschiedenen fachlichen Hintergrundes zur Zusammenarbeit und zum Sprechen einer gemeinsamen Sprache zu führen, um sie im Hinblick auf die Lösung von Umweltfragen zu qualifizieren. Insbesondere sollen die verschiedenen Felder der Chemie, Biotechnologie, Biologie und Verfahrenstechnik in Forschung und Ausbildung integriert werden. Die Stipendiaten lernen, mit Vertretern der verschiedenen Forschungsdisziplinen zusammen zu arbeiten und gemeinsam ein Verfahren unter Berücksichtigung der Nachhaltigkeit zu entwickeln. Die Mobilität der Graduierten wird gefördert.

Inhaltlicher Gegenstand der Forschung ist die Prozessintensivierung. Die Prozessintensivierung zielt auf eine drastische, ökologische und ökonomische Steigerung der Effizienz biotechnologischer Prozesse und die Generierung neuer Produkte oder Produkt-

qualitäten ab. Dabei spielen neuartige biochemische Technologien und Synthesewege die Hauptrolle. Zum Erreichen dieses Zieles ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit eine zwingende Voraussetzung. Hierbei stehen die folgenden Grundaspekte der Prozessentwicklung im Mittelpunkt:

- (Bio)katalysatorentwicklung 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).

Die Stipendiaten lernen, mit Vertretern der verschiedenen Forschungsdisziplinen (Chemie, Biologie, Verfahrenstechnik, Wirtschaftschemie, Organische Synthese) zusammen zu arbeiten und gemeinsam in kleinen Teams von ca. 4 Stipendiaten unterschiedlichen wissenschaftlichen Hintergrundes ein Forschungsprojekte zu bearbeiten. Die Prozessintensivierung von Bioprozessen wird getragen von Stipendiaten, welche deutschlandweit in den Arbeitskreisen der jeweiligen Know-how Träger arbeiten.

Die Graduiertenschule wird verschiedene Aspekte zukunftsweisender Forschungsstrategien institutionalisieren, wie z. B. Interdisziplinarität, Teamwork, kontinuierliche Betreuung der Graduierten von zwei Arbeitsgruppenleitern verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen, Erwerbung zusätzlicher Qualifikationen.

2. Situationsanalyse

Die Initiative *ChemBioTech* verfolgt das Ziel, in Deutschland ein Forschungsnetzwerk im Bereich der Biokatalysator- und Bioprozessentwicklung zu etablieren. Hierbei soll ein besonderer Schwerpunkt auf der Integration chemischer, biotechnologischer und verfahrenstechnischer Forschung und Ausbildung gelegt werden. Ein besonderes Ziel stellt die Integration von chemo- und biokatalytischen Verfahren dar. Während es erklärtes Ziel des ChemBioTech-Netzwerkes ist Bioprozesse in der Industrie zu implementieren, wird

im Stipendienprogramm der wissenschaftliche Nachwuchs gefördert, um eine besonders kompetente Wissenschaftlergeneration hervorzubringen, welche interdisziplinär kommunizieren und zusammenarbeiten kann. Im Stipendenschwerpunkt „Prozessintensivierung von nachhaltigen biotechnologischen Verfahren“ werden unter Berücksichtigung der Zielsetzung des Stipendienprogramms grundlagenbezogene Fragen im Vorfeld der Implementierung von ökologisch vorteilhaften und ökonomisch rentablen Bioprozessen in der Industrie untersucht. Die Stärke des Stipendenschwerpunktes liegt auch in der Möglichkeit die Kompetenzen des ChemBioTech-Netzwerkes zu nutzen.

Beim Fachgespräch bei der Deutschen Bundesstiftung Umwelt in Osnabrück und auf dem Symposium „Gram-to-Ton-Biocatalysis“ 2005 in Dortmund wurde herausgestellt, dass ein detailliertes Verständnis für den gesamten Produktionsprozess noch weitgehend fehlt. Aussagen zur Robustheit und Skalierbarkeit von Prozessen können nur in begrenztem Rahmen gemacht werden. Die Integration von Systembiologie und Bioverfahrenstechnik in der Systembiotechnologie bietet in dieser Hinsicht sehr interessante Lösungsansätze. Für die Entwicklung von flexiblen Plattform-Technologien und besseren Simulations- und Modellierungsprogrammen wird eine klare Definition von „Unit Operations“ der Bioverfahrenstechnik gewünscht. Erstaunlicherweise wird hier aber als Hauptlimitation für die Implementierung von Bioprozessen in die Industrie die mangelnde interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ingenieuren und Naturwissenschaftlern genannt. An dieser Stelle nimmt der Stipendenschwerpunkt „Prozessintensivierung von nachhaltigen biotechnologischen Verfahren“ eine Schlüsselposition ein. Das erklärte Ziel ist die interdisziplinäre Kommunikation zu fördern und bereits frühzeitig Graduierten verschiedenen Hintergrundes zur Zusammenarbeit und zum Sprechen einer gemeinsamen Sprache zu führen. Es gilt die verschiedenen Felder der Chemie, Biotechnologie, Biologie und Verfahrenstechnik in Forschung und Ausbildung zu integrieren.

Durch die im Folgenden beschriebenen Instrumentarien wird es möglich sein in der Graduiertenschule *ChemBioTec* das zuvor genannte inhaltliche Ziel der Prozessintensivierung von nachhaltig biotechnologischen Verfahren zu erreichen. Als Konsequenz resultiert eine deutliche, ökologische und ökonomische Steigerung der Effizienz.

3. Umsetzung

Die Laufzeit des Stipendenschwerpunktes „Prozessintensivierung von nachhaltigen biotechnologischen Verfahren“ ist parallel zu dem Schwerpunkt *ChemBioTech* vorgesehen. Innerhalb dieser Laufzeit sind Antragsrunden zum 15.8.2006, 15.2.2007 und einem optionalen dritten Termin am 15.08.2007 geplant. Hieraus ergeben sich folgende anvisierte Daten für den Beginn der einzelnen Promotionsvorhaben: 01.01.2007, 01.07.2007 und einem optionalen dritten Termin am 01.01.2008.

Die Graduiertenförderungen laufen gemäß den geltenden DBU-Richtlinien ab. Es gelten die Förderleitlinien des Stipendienprogramms der DBU. Die Laufzeit der individuellen Stipendien beträgt maximal 36 Monate.

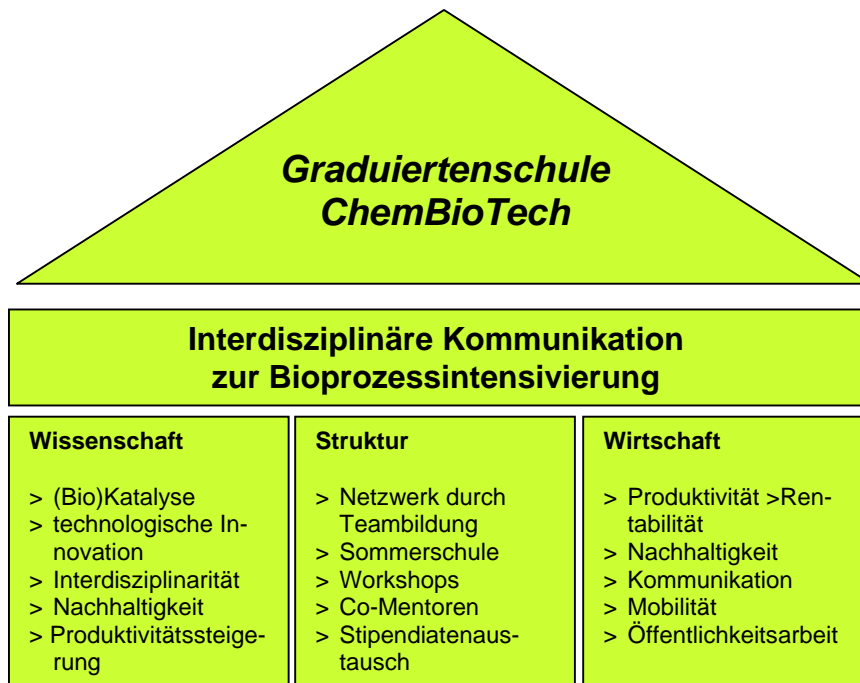


Abb. 1 Strategie der Graduiertenschule *ChemBioTech*

Wissenschaft: Als Thema steht die Bioprozessintensivierung zur ökologischen und ökonomischen Steigerung der Effizienz biotechnologischer Prozesse und die Generierung neuer Produkte oder Produktqualitäten uneingeschränkt im Mittelpunkt.

Struktur: Ausbildung der Graduierten in interdisziplinärer Kommunikation durch verschiedene Instrumentarien zwischen Universitäten und Industrie wird aufgebaut.

Wirtschaft: Durch die Ausbildung von Spezialisten, die mit den verschiedenen Disziplinen kommunizieren können, soll der Chemiestandort Deutschland gestärkt werden. Dies ist der erste Schritt zur Entwicklung, Implementierung und Intensivierung nachhaltiger (Bio)Katalyseprozesse, welches nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit zu verwirklichen ist.

3.1. Instrumentarien des Stipendienschwerpunktes

Wissenschaftliche Workshops werden zusammen mit den regelmäßig stattfindenden Workshops des *ChemBioTech*-Netzwerkes durchgeführt werden. Zum Erwerb von Zusatzqualifikationen werden diese um DBU Stipendiatenseminare und ein einwöchiges Seminarprogramm zur Management Vor- und Fortbildung ergänzt. Zur Unterstützung der Vernetzung finden einmal jährlich zudem Graduiertenworkshops statt. Der Austausch von Stipendiaten soll darüber hinaus auch deren Mobilität fördern. Die wissenschaftlichen Workshops werden sich aus den wissenschaftlichen Berichten der einzelnen Graduierten als auch durch Lehrveranstaltungen der an der Graduiertenschule beteiligten Arbeitskreisleiter zusammensetzen. Basis für eine erfolgreiche Umsetzung des Stipendienschwerpunktes „Prozessintensivierung von nachhaltigen biotechnologischen Verfahren“ ist die Bildung von Stipendiatenteams, bestehend aus ca. 4 Stipendiaten unterschiedlichen Hintergrundes. Die jeweiligen Doktorarbeiten werden von dem eigentlichen Betreuer und einem Co-Mentor einer anderen wissenschaftlichen Disziplin überwacht. Um dieses effizient durchzuführen, müssen die Graduierten Quartalsberichte schreiben, welche auch unter den jeweiligen Teammitgliedern verteilt werden.

Im Folgenden sind die zuvor angesprochenen Instrumente der Graduiertenschule erläutert:

Betreuung durch Co-Mentoren

Die Co-Mentoren werden durch die Quartalsberichte auf dem Laufenden gehalten. Zusätzlich findet zwischen Graduiertem mit seinem Betreuer und Co-Mentor jeweils ein Treffen im Rahmen der zweimal jährlich stattfindenden Workshops des *ChemBioTech*-Netzwerkes statt. Hierfür sollten dort mindestens zwei Stunden eingeräumt werden. Der

Co-Mentor gilt als externer Gutachter der Promotionsarbeit und sollte ebenfalls als externer Gutachter im Promotionsverfahren an der jeweiligen Heimatuniversität zugelassen werden.

Teambildung

Der Koordinator der Graduiertenschule bildet Teams aus etwa 4 Stipendiaten verschiedenen wissenschaftlichen Hintergrundes. Die Teambildung erfolgt auf dem ersten wissenschaftlichen Berichtsworkshop des ChemBioTech-Netzwerkes. Hierbei fungieren die Teammitglieder neben dem eigentlichen Bearbeiter als Berater bei der Bearbeitung der jeweiligen Themen. Dieses muss in der Abfassung der jeweiligen Doktorarbeit ebenfalls dokumentiert (s. auch Abfassung der Doktorarbeit) und bei den jeweiligen Quartalsberichten diskutiert werden.

Wissenschaftliche Berichtsworkshops

An den in Dortmund stattfindenden jährlichen zwei Workshops des *ChemBioTech*-Netzwerkes schließt sich jeweils ein Doktoranden-/Graduiertentreffen an. Auf diesen Treffen werden ausgewählte Graduierte über ihren wissenschaftlichen Fortschritt in Kurzbeiträgen berichten, die dann in dem Gesamtforum ausführlich diskutiert werden. Auf dem ersten Workshop werden die einzelnen Promotionsvorhaben kurz vorgestellt und die „interdisziplinären Teams“ gebildet. An diesem Workshop nehmen auch alle Promotionsbetreuer teil. Jeweils zwei der Promotionsbetreuer werden je Workshop eine zweistündige Lehrveranstaltung zu einem ausgewählten Themenkomplex durchführen.

Graduiertenworkshops

Einmal im Jahr werden sich die Stipendiaten der Graduiertenschule *ChemBioTech* in einem selbst organisierten, zweitägigen Workshop treffen, zu dem sie weitere Doktoranden, Post-Doktoranden oder Dozenten ihrer Wahl einladen. Der Workshop wird rotierend an dem Ort einer der teilnehmenden Graduierten abgehalten werden. Um eine offene Diskussion sicherzustellen, werden die Promotionsbetreuer der Stipendiaten selbst hieran nicht teilnehmen. Die Graduierten haben die Möglichkeit sich einen VIP aus dem *ChemBioTech*-Feld einzuladen und mit diesem ausführlich zu diskutieren.

Stipendiatenaustausch

Im Rahmen ihrer Forschungsarbeit sollten die Stipendiaten jeweils für drei Monate Forschungsarbeiten in dem Arbeitskreis eines ihrer Teammitglieder oder einem thematisch nahen KMU im Rahmen des *ChemBioTech*-Netzwerkes ausführen. Dieses ermöglicht die praktische Zusammenarbeit innerhalb eines Stipendiatenteams.

Stipendiaten-Seminare des DBU-Stipendienprogramms

Für die Graduierten ist eine Teilnahme an den Stipendiaten-Seminaren des DBU-Stipendienprogramms verpflichtend.

Sommerschule: Qualitätssicherung

Es ist geplant eine Sommerschule zur Qualitätssicherung im Rahmen des DBU-Stipendienprogramms durchzuführen, welche von den Stipendiaten organisiert werden soll.

Seminarprogramm zur Management Vor- und Fortbildung

Den Stipendiaten wird eine Teilnahme an einem Seminarprogramm zum persönlichen Erwerb von Qualifikation im Managementbereich ermöglicht.

Quartals- und Jahresberichte

Von jedem Graduierten sind Quartalsberichte anzufertigen, welche im Koordinationsbüro im Hause von A. Liese jeweils zum 01.03., 01.06., 01.09. und als zusammenfassender Jahresbericht zum 01.12. einzureichen sind. Diese Berichte sollten wie folgt aufgebaut sein:

1. Einleitung und Problemstellung (Was ist auf dem Gebiet bekannt? Kurz aber verständlich). Genannte Formulierung der Zielstellung des Projektes.
2. Kurze Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse des letzten Quartals.
3. Diskussion und Bewertung.
4. Darstellung des Inputs und dadurch erzielten Fortschrittes durch Mitglieder des „interdisziplinären Teams“.
5. Konkreter Zeitplan für das nächste Quartal.

Diese Berichte müssen parallel beiden betreuenden Arbeitsgruppenleitern und der DBU zur Verfügung gestellt werden.

Abfassung der Doktorarbeit

In jeder Doktorarbeit ist darzustellen, welcher Beitrag zu dem inhaltlichen Ziel der *Graduiertenschule ChemBioTech* hinsichtlich der Prozessintensivierung von biotechnologischen Verfahren erreicht wurde. Dieses muss wissenschaftlich diskutiert werden. Hierbei muss dargelegt werden, welche neuen Ideen und Ansätze von Mitgliedern des Stipendiatenteams aus anderen Disziplinen aufgenommen wurden.

Darüber hinaus müssen die in der eigenen Doktorarbeit umgesetzten interdisziplinären Ansätze und deren Beitrag zur Nachhaltigkeit bewertet werden.

3.2. Management des Stipendenschwerpunktes

Für die Koordinierung der Graduiertenschule *ChemBioTech* wird ein Koordinationsbüro im Hause des Koordinators A. Liese eingerichtet. Das Koordinationsbüro der Graduiertenschule *ChemBioTech* wird eng mit dem Koordinationsbüro der *ChemBioTech*-Netzwerkes (A. Schmid) und der DBU zusammen arbeiten und ist neben ihren verwaltungstechnischen und organisatorischen Aufgaben vor allem dazu da, durch ihre Schlüsselposition die Graduiertenschule und somit die Möglichkeit des Stipendiatenaustausches zwischen beteiligten Arbeitsgruppen und KMU zu koordinieren. Des Weiteren initiiert das Koordinationsbüro die Bildung der Stipendiatenteams aus unterschiedlichen wissenschaftlichen Disziplinen. Die inhaltliche und koordinative Verantwortung der Einzelprojekte tragen in erste Linie die Graduierten und nicht das Koordinationsbüro. Die speziellen Ziele des Koordinationsbüros sind demnach:

- Koordinierung der Zusammenarbeit der Stipendiaten (Teambildung).
- Organisation von Graduierten- und Berichtsworkshops mit der DBU und dem Koordinationsbüro *ChemBioTech*.
- Koordinierung des Stipendiatenaustausches.
- Überwachung des Promotionsfortschrittes.
- Verteilung von Sachmitteln.

3.3. Qualitätssicherung

Um einen guten Überblick über den Projektverlauf zu erhalten, bzw. einen Erfolg oder Misserfolg der Projekte rechtzeitig abschätzen zu können und ggf. Unterstützung organisieren zu können, werden die einzelnen Graduierten regelmäßige Quartalsberichte einreichen müssen. Diese Berichte werden von der Koordinierungsstelle inhaltlich geprüft. Bei Problemen innerhalb der einzelnen Promotionen werden der jeweilige Mentor und Co-Mentor angesprochen. Die Koordinierungsstelle kann mit Unterstützung der DBU bei Kommunikationsproblemen zwischen den einzelnen Stipendiaten Hilfestellung leisten.

3.4 Inhaltliche thematische Schwerpunkte

In Abbildung 2 werden die Inhalte sowie die Struktur des Schwerpunktes *ChemBioTech* grafisch dargestellt.

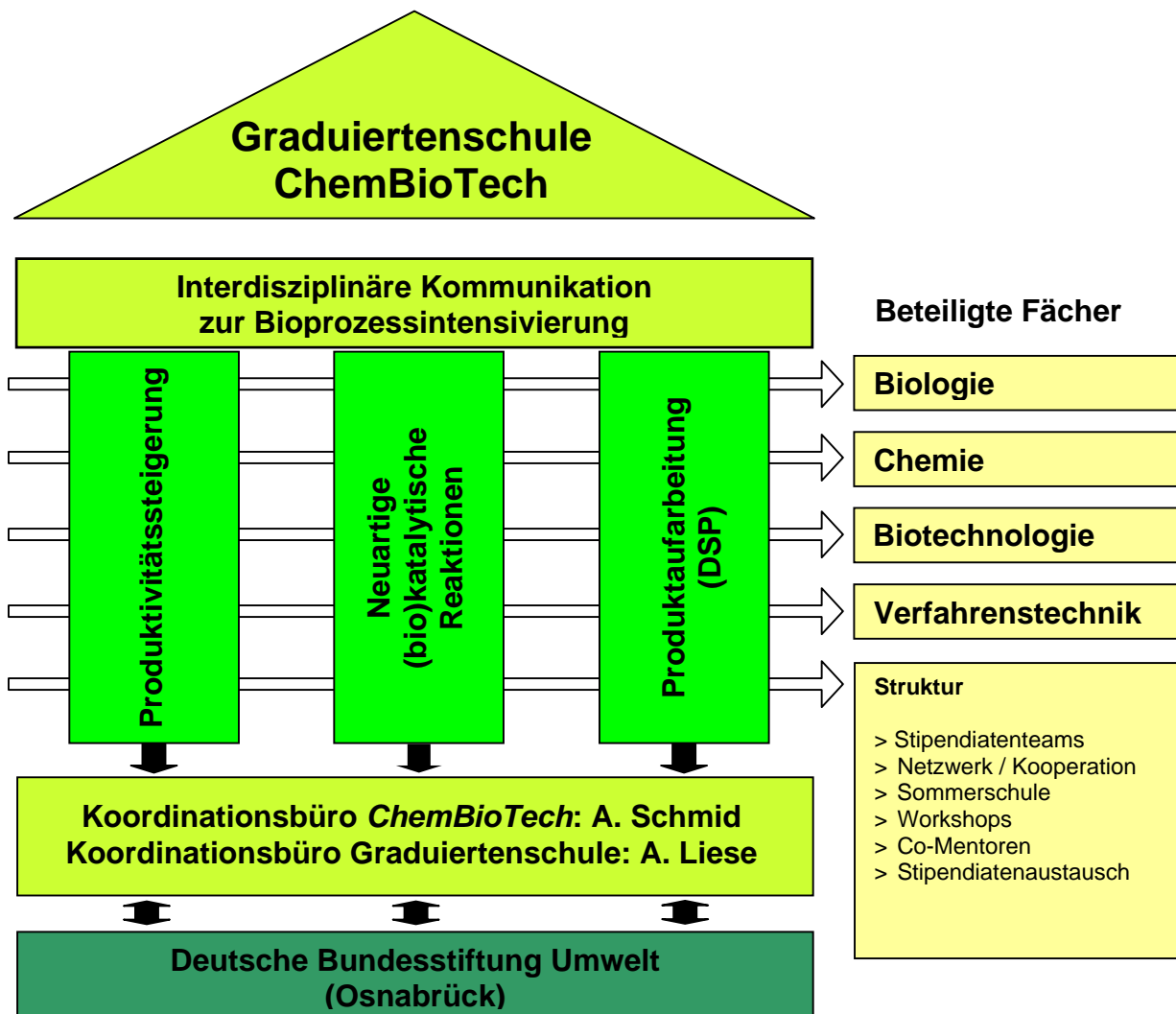


Abb. 2 Schwerpunktstruktur der Graduiertenschule *ChemBioTech*

Industrielle Prozesse der Weißen Biotechnologie basieren zum größten Teil auf lebenden Mikroorganismen. Die Entwicklung solcher Biokatalysatorprozesse wird traditionell entweder von Ingenieuren in einem „Black Box“ Verfahren oder von Biologen in einem reduktionistischen Arbeitsansatz durchgeführt. In beiden Szenarios hat man wenig Information über die kleinste katalytische Einheit, die Zelle selber. Welche Prozesse durch die Verwendung in einer industriellen Umgebung in Zellen ausgelöst oder beeinflusst werden (Metabolismus, Signalkaskaden, Modifikation der Zellmembran, etc.), wurde bisher selten in der Prozessentwicklung berücksichtigt. Dementsprechend scheitern viele Prozesse an der industriellen Umsetzung oder produzieren weit unter dem theoretischen Optimum (Tabelle 1).

Tabelle 1

Produkt	Theoretische Ausbeute	Industrielle Ausbeute
Riboflavin	0,32 g Produkt / g Substrat	<0,2 g Produkt / g Substrat
Hyaluronsäure	0,26 g Produkt / g Substrat	<0,1 g Produkt / g Substrat
NADH abhängige Biokatalyse	800 $\mu\text{mol}/\text{min}$	90 $\mu\text{mol}/\text{min}$
Milchsäure	>0,95 g Produkt / g Substrat	>0,95 g Produkt / g Substrat

Dieses gilt prinzipiell sowohl für den Einsatz von ganzen Zellen als auch für den Einsatz von isolierten Proteinen als Biokatalysator. An dieser Stelle setzt das Thema der *Graduiertenschule ChemBioTech* an: Bioprozessintensivierung zur ökologischen und ökonomischen Steigerung der Effizienz biotechnologischer Prozesse und die Generierung neuer Produkte oder Produktqualitäten.

Eine Intensivierung der Prozesse kann und darf nicht nur bei bestehenden Prozesse erfolgen, sondern bereits bei zu etablierenden. Hierfür ist es aber zwingend notwendig, dass Vertreter verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen miteinander kommunizieren und zusammenarbeiten können.

Das detaillierte Verständnis für den Prozess fehlt noch weitgehend. So können nur in begrenztem Rahmen Aussagen über die Robustheit und Skalierbarkeit von Prozessen gemacht werden. Die Integration von Systembiologie und Bioverfahrenstechnik in der

Systembiotechnologie bietet in dieser Hinsicht sehr interessante Lösungsansätze. Es werden neue flexible Plattformtechnologien und bessere Simulations- und Modellierungsprogramme entwickelt werden müssen. Eine klare Definition von „Unit-Operations“ ist erforderlich, welche in interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ingenieuren und Naturwissenschaftlern umgesetzt werden muss. An dieser Stelle ist es wichtig bereits zu einem frühen Zeitpunkt die Produktaufarbeitungs-Problematik zu berücksichtigen und zu integrieren.

Für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Bioprozessintensivierung werden folgende Themenbereiche für Stipendiaten vorgeschlagen:

Produktivitätssteigerung	Neuartige Reaktionen und Reaktionskonzepte	Produktaufarbeitung
- Plattform-Produktionsstämme	- Asymmetrische Biosynthese	- In situ Produktextraktion
- Scale-up	- Alternative / nachwachsende Rohmaterialien	- Membrantechnologien
- Systembiotechnologie	- Extremophile	- Integrierte Verfahrenswesen
- Weiterverwendung von Nebenprodukten	- Alternative Kofaktoregenerationssysteme	- Prädikative Modelle und Simulationen
- Ökoeffizienzanalysen	- Kopplung verschiedener Synthesestrategien	- Generische „Tools“ für DSP-Entwicklung
	- Ökoeffizienzanalysen	- Ökoeffizienzanalysen

Diese Themenbereiche sind mit Absicht deckungsgleich mit denen des ChemBioTech-Netzwerkes. Bei Förderanträgen im Rahmen des ChemBiotech-Netzwerkes ist es erklärtes Ziel Bioprosesse in der Industrie zu implementieren. Im Gegensatz hierzu, ist Ziel des Stipendienprogramms den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern, um eine besonders kompetente Wissenschaftlergeneration hervorzubringen, welche interdisziplinär kommunizieren und zusammenarbeiten kann. Dieses wird am Beispiel der Bioprozessintensivierung detailliert erarbeitet. Am Ende einer Doktorarbeit muss kein industriereifes Verfahren stehen, sondern eine erfolgreiche interdisziplinäre Bearbeitung eines Themas der Bioprozessintensivierung, welche durch Lösung von Grundlagenfragen eine Implementierung erleichtert.